LA FISIO-PATOLOGIA

DELL' EPITELIO PAVIMENTOSO STRATIFICATO

STUDIATA

NEL MAL PERFORANTE PLANTARE

NOTA

DEL PROF. GUIDO TIZZONI

DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

TIPOGRAFIA GAMBERINI E PARMEGGIANI

1884

LA FISIO-PATOLOGIA

DELL' EPITELIO PAVIMENTOSO STRATIFICATO

STUDIATA

NEL MAL PERFORANTE PLANTARE

NOTA

DEL PROF. GUIDO TIZZONI

DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

TIPOGRAFIA GAMBERINI E PARMEGGIANI

—

1884

Dal Bullettino delle Scienze Mediche di Bologna, Serie VI, Vol. XIV.

Le grandissime divergenze d' opinioni che regnano tuttora sulla genesi delle cellule epiteliali dello strato di *Malpighi*, tanto nelle condizioni normali, quanto nelle alterazioni patologiche e sperimentali della pelle, la febbrile attività con la quale, dopo gli studi del *Flemming*, si lavora a ricercare nei vari tessuti, nei vari processi morbosi le sottili metamorfosi della struttura nucleare che *sole* hanno valore dimostrativo nel giudicare intorno alla esistenza di una proliferazione cellulare, mi hanno indotto a prender data di alcune osservazioni che ho avuto occasione di fare nell' indagare col microscopio *diversi casi di mal perforante plantare*, e prima che il tempo e l' occasione mi abbiano concesso di raccogliere materiale sufficiente per studiare la questione in un campo più vasto e per poterne parlare in modo più generale.

Che nel tessuto epiteliale sia possibile la scissione indiretta dei suoi elementi (cariocinesi, cariomitosi), questa è cosa oramai accettata da tutti gl' istologi, e facile sempre a dimostrarsi con lo studio della pelle degl' embrioni o con quello della pelle degl' animali inferiori arrivati già al loro completo sviluppo (salamandra, tritone). Quello però che non è ancora esattamente determinato si è l' esistenza di questa cariocinesi nell' epidermide normale degl' animali

---

Letta alla Società Medico-Chirurgica di Bologna nella seduta scientifica delli 14 Novembre 1884.

superiori adulti e la parte che debbono avere questi fatti d' indubbia moltiplicazione cellulare nel rinnuovamento fisiologico delle cellule che formano in essa epidermide lo strato di *Malpighi;* molto meno è stabilito poi se questi stessi fatti fisiologici si ripetono esagerati in alcuni processi morbosi, vuoi nella irritazione anormale di questi epiteli pavimentosi stratificati, vuoi nella loro neoformazione infiammatoria, vuoi nella loro rigenerazione.

Il carattere di una breve Nota che riveste questo lavoro, non mi permette di dilungarmi nei dettagli di una enumerazione bibliografica. Accennerò solamente come a riguardo del primo punto il *Flemming*, che in modo più particolare degl' altri si è occupato della questione, in un suo primo lavoro (1) abbia ammessa questa scissione indiretta nella sostituzione fisiologica delle cellule dell' epidermide solo per induzione e fondandosi su dati di analogia, ed abbia nelle ulteriori ricerche (2) rinvenuto altro che nel grugno del porco, fra gl' animali superiori da lui esaminati e fra le varie parti del corpo nelle quali egli ha studiato l' epidermide, le caratteristiche figure cariocinetiche; e come a riguardo del secondo punto nulla si sappia finora di preciso all' infuori delle osservazioni positive di *Unna* (3) e di *Ostry* (4), fatte le prime nei condilomi acuminati le seconde nelle neoformazioni infiammatorie della pelle dell' uomo.

---

(1) *Flemming*. Arch. f. mik. Anatomie Bd. 18, 1880, pag. 347 e seg.

(2) *Flemming*. Zur Kenntniss der Rigeneration der Epidermis bei Säugethier. Arch. f. mik. Anatomie Bd. 23, 1884, pag. 148 e seg.

(3) *Unna*. Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut, in : Ziemssen' s Haudbuch d. Pathologie.

(4) *Ostry*. Ueber den Befund von Karyokinese in entzündlichen Neubildungen der Haut des Menschen. Prager Zeitschrift f. Heilkunde Bd. 4, 1883, pag. 252 e seg.

E quanto sia importante per la nostra scienza la determinazione di questi fatti lo si comprende da sè, quando si pensa che all' una come all' altra delle due teoriche le quali al presente dominano il campo, e che si portano innanzi per spiegare l' istogenesi fisiologica e patologica dell' epidermide manchi quella prova alla quale si attribuisce oggi un valore dimostrativo. Infatti, come nell' una di queste teoriche la pretesa trasformazione dei globuli bianchi in cellule epiteliali è stata più sospettata che dimostrata, perchè nessuno finora ha potuto seguire questa trasformazione sotto il microscopio (s' intende in quegl' animali e in quelle parti del corpo nelle quali è possibile fare un osservazione microscopica della pelle ancora sotto l' influenza della vita), o trovarne almeno le sue fasi più importanti, così nell' altra non si potrà ritenere come scientificamente stabilito che tanto nel campo fisiologico quanto nel patologico la neoformazione degli elementi epiteliali derivi nell' epidermide da moltiplicazione dei preesistenti fino a che non si abbia la sola prova che oggi si richiede per ammettere questa moltiplicazione. L' osservazione nell' epidermide normale o in alcuni suoi stati patologici, sieno naturali o provocati ad arte negli animali, di cellule epiteliali più grosse, più granulose delle normali, di cellule epiteliali con due o più corpicciuoli nel loro interno, o con un nucleo deformato, strozzato nel suo mezzo, non può servire che per indurre, non per dimostrare questa proliferazione, e per arrivare ad una conclusione la quale non può avere altro valore che quello di una ipotesi; il criterio più certo di giudizio che noi possediamo per ammettere questa proliferazione è quello delle metamorfosi nella struttura nucleare che caratterizzano la scissione indiretta, ed è quello appunto che è mancato sinora nei casi sopraccennati.

Da tutto quello che ho detto sarà facile di comprendere

ancora come i fatti che sono per descrivere, benchè rinvenuti in un numero molto limitato di processi morbosi, debbono riuscire di grande interesse, non solo perchè in un argomento così importante di patologia e in mezzo a tanta incertezza nelle conclusioni sono una delle prime prove dimostrative di giudizio, ma ancora per quello che da essi si può dedurre sulla genesi e sulla sostituzione fisiologica delle cellule epiteliali che nell' epidermide formano lo strato di *Malpighi*. Ed invero, benchè le cose che ho avuto occasione di osservare sieno del dominio della patologia, pure non si può a meno di riconoscere in esse una esagerazione di fenomeni che in minor proporzione e in modo meno evidente devono avvenire nella vita extrauterina anche nelle condizioni normali e di estendere anche a queste perciò alcune delle conclusioni che dalle prime si possono dedurre.

Quattro sono i casi di mal perforante plantare, che per il modo col quale i pezzi furono condizionati poterono servire al fine che mi era prefisso, vale a dire all' esame delle sottili modificazioni che possono presentare le cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* in seguito a processi irritativi e neoplastici. Nella descrizione di questi fatti per ora mi limiterò strettamente a ciò che a questi epiteli si riferisce, riservandomi di far noto con altro lavoro altre cose molto interessanti che in questi ed in altri casi ancora ho potuto rilevare intorno all' ulcera perforante del piede.

Non sarà fuori di proposito che prima di entrare in materia io faccia conoscere più davvicino il fine che io mi proponeva con questi miei studi, e spieghi il perchè io abbia dato la preferenza nella scelta del materiale da studio all' ulcera perforante del piede piuttosto che ad altri processi morbosi.

Il fine che io mi proponeva nelle mie ricerche era

quello di esaminare, data una irritazione semplice, una neoformazione infiammatoria, o un processo di rigenerazione dell' epidermide, come si comportano le cellule dello strato di *Malpighi*, applicando in questa ricerca il nuovo e più certo criterio di giudizio che oggi noi possediamo. A risolvere questi quesiti io stimava molto favorevole lo studio dell' ulcera perforante del piede; e per la lenta irritazione la quale a causa della cronicità del processo morboso si osserva nella epidermide che circonda i bordi dell' ulcera, e che nello stesso grado e nella stessa misura difficilmente può essere riprodotta sugli animali, e per i fenomeni di neoformazione epidermoidale che precedono e accompagnano l' ulcera stessa. Mi pareva insomma che gli stessi vantaggi i quali io aveva più volte sperimentati nel fonticolo per lo studio della neoformazione connettiva del tessuto di granulazione, e che derivano principalmente dalla lentezza dello stimolo, si dovessero avere anche nell' ulcera perforante del piede per lo studio nel tessuto epiteliale della irritazione e della neoformazione infiammatoria.

Come è noto nel mal perforante plantare i patologi distinguono a seconda delle alterazioni anatomiche della parte, e più per comodità di studio che per altro, diversi periodi o stadi della malattia. Nel primo periodo si produce un indurimento epidermoidale, un callo, che ha sede ordinariamente nelle parti più sporgenti della pianta del piede, e in modo speciale presso l' articolazione metatarso-falangea del primo e del quinto metatarso; nel secondo periodo si ha il distacco del callo, la rottura della pelle, la formazione di un ulcera circondata da un cerchio epidermico molto duro, da un vero cercine calloso caratteristico; nel terzo e nel quarto l' infiammazione e la distruzione successiva si propoga alle guaine tendinee, alle articolazioni, al tessuto osseo. Per noi qnello che interessava di distinguere si era se in questa affezione ci trovavamo

ancora al periodo del callo e la pelle non era peranco ulcerata, oppure se l' ulcera si era già costituita; ed in questo caso se la predominanza dei fenomeni distruttivi davano alla soluzione di continuo un carattere lento ma progressivo, ovvero se per il riposo in letto e per le appropriate medicature la perdita di sostanza si trovasse già bene avviata in un lavorìo di riparazione. La ragione di queste distinzioni potrà facilmente comprendersi; poichè nel callo e per effetto del callo si dovrà avere nelle cellule dello strato di *Malpighi* una condizione patologica molto diversa da quella che si dovrà osservare in esse cellule quando l' ulcerazione sia già costituita; ed in questa finalmente i risultati dovranno essere un poco differenti a seconda che l' irritazione e la neoformazione infiammatoria sia presto vinta dal processo di necrobiosi, o a seconda che si verifichi nell' epidermide e nell' ulcera in genere un vero e proprio processo riparatore. In altre parole in questi vari periodi del mal perforante plantare noi avevamo l' occasione di studiare il modo di comportarsi degli elementi che compongono lo strato di *Malpighi*, quando si verifica un ingrossamento e un induramento dello strato corneo, come nel callo e nel cercine calloso dell' ulcera, quando per causa di un processo distruttore della pelle si hanno nella epidermide che circonda la soluzione di continuo gli effetti di uno stimolo, di un irritazione anormale, un processo reattivo più o meno acuto cioè, e finalmente quando un processo neoplastico sia dietro a riparare la perdita di sostanza e si osservi una rigenerazione più o meno attiva dell' epidermide. Forse le differenze nei vari stadi del mal perforante plantare per quanto riguarda lo strato di *Malpighi* devono risultare meno grandi di quello che potrebbe sembrare a prima vista quando si considera in modo troppo assoluto la grande diversità nell' aspetto macroscopico, specialmente fra il primo e il secondo periodo di quest' affe-

zione; forse in ogni periodo del mal perforante la natura del processo che interessa più o meno direttamente l' epidermide è sempre la stessa; si tratta sempre di un processo infiammatorio primitivo, iperplastico, o secondario, reattivo, nel quale la qualità dello stimolo è ora più ora meno appariscente; le differenze consistono tutte nella intensità e negl' effetti del processo stesso.

Dietro queste idee mi son dato cura di determinare esattamente la fase nella quale si trovava in ciascun caso la lesione del piede che mi ero proposto di studiare, ed ho trovato che nei quattro casi da me raccolti esistevano i periodi del mal perforante plantare che più m' interessavano, vale a dire il periodo del callo, il periodo dell' ulcera con prevalente distruzione ed il periodo dell' ulcera in via di riparazione; anzi in taluno di questi casi si riscontravano più lesioni a diverso periodo di sviluppo, o si trovava nella stessa ulcera prevalenza di distruzione in alcuni punti, avanzata rigenerazione in altri; onde il più spesso un solo pezzo valeva per rispondere a più di uno dei quesiti sopra proposti.

Studiando istologicamente il mal perforante del piede, ho trovato in tutti i periodi accennati l' esistenza della mitosi o cariocinesi come dimostrazione della scissione indiretta nelle cellule dello strato di *Malpighi*, vale a dire ho trovato questi caratteristici movimenti nucleari tanto nel periodo del callo quanto in quello dell' ulcera, fosse questa avviata o no alla riparazione. Più tardi dirò in qual parte dello strato di *Malpighi* si trovasse di preferenza questa scissione indiretta, qual distribuzione avesse e in che quantità si rinvenisse nel mal perforante plantare; ma prima voglio spendere qualche parola per dire quali sono le figure cariocinetiche che ho potuto osservare, per provare che queste appartengono alle cellule epiteliali e non ad altri elementi, e per far noto finalmente con qual me-

todo di fissazione delle cellule e con quali metodi istologici di colorazione io abbia potuto osservare tutti questi fatti.

A riguardo delle figure cariocinetiche, per dirlo in poche parole, io ho potuto riconoscere nelle cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* tutte le fasi ascendenti e discendenti delle metamorfosi cariocinetiche che sono state descritte dal *Flemming* (protofasi, metafasi, anafasi).

Esaminando i preparati a debole ingrandimento (*Hartnack* ob. IV), qua e là si rilevano facilmente certe immagini che per chi ha pratica delle figure cariocinetiche si riconoscono subito per tali; ferma sopratutto l' attenzione la maggior grandezza della cellula, l' aspetto più chiaro, più trasparente del protoplasma, la maggior colorazione del nucleo. Con ingrandimenti più potenti (*Hartnack* ob. VIII Zeiss $^1/_{18}$ imm. omog.) si sciolgono molto bene i fili cromatici e si distingue molto bene la disposizione della sostanza cromatica sotto forma di trama reticolare dei nuclei, di gomitoli, di corone, di piastre equatoriali, di stelle madri, di stelle figlie ecc. Le figure più frequenti ad osservarsi nelle mie preparazioni sono le piastre equatoriali e le masse polari, e queste più o meno ravvicinate fra di loro e unite ancora da serie di punti e di filamenti, o già completamente separate; benchè più rare però nelle mie preparazioni ho potuto osservare anche quelle immagini che corrispondono alle altre fasi ascendenti e discendenti della scissione indiretta. La minore frequenza di certe figure forse dipende dalla rapidità con la quale certe fasi della scissione nucleare si compiono a preferenza di altre. In ogni caso la zona di protoplasma compresa tra i fili cromatici e circondante le varie figure cariocinetiche si presentava più chiara, più omogenea, e solo nella zona periferica o corticale il protoplasma conservava l' aspetto granuloso, scuro che ha nelle cellule epiteliali normali; è questa la ragione per la quale a debole ingrandimento tali cellule comparivano più

chiare delle vicine, e con nucleo che spiccava meglio degl' altri, non solo per una più viva colorazione, ma anche perchè sopra un fondo più chiaro faceva maggior risalto.

Lascio per ora di riprodurre con figure i fatti della scissione indiretta da me osservati nell' epidermide dell' uomo, rimandando chi desiderasse averne un' idea ai disegni classici del *Flemming* e di altri; quando pubblicherò il lavoro dell' ulcera perforante del piede, se per difetto di materiale o di tempo non potrò dare alla luce un lavoro più generale sulla fisio-patologia dell' epitelio pavimentoso stratificato, non mancherò di comprovare con dei disegni quello che è stato brevemente esposto in questa Nota sulla proliferazione delle cellule dello strato di *Malpighi*.

Alla scissione nucleare descritta, nelle cellule dell' epidermide succede ben presto una scissione cellulare. Sembra però che questa divisione cellulare tenga dietro assai prontamente a quella del nucleo e si compia in modo molto rapido. Questa forse è la ragione per la quale accade difficilmente di trovare delle cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* con due o più nuclei, anche in quelle parti nelle quali l' esistenza di una cariomitosi ci rende certi di una attiva moltiplicazione cellulare; ed è forse questa rarità o assoluta mancanza di cellule epiteliali con due o più nuclei nei casi nei quali clinicamente ed anatomicamente si ha una irritazione superficiale della pelle o una neoformazione della epidermide che ha spinto molti scienziati a rigettare nel campo fisiologico e patologico la genesi delle cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* da divisione delle preesistenti e li ha indotti a spiegare la sostituzione o rigenerazione normale e la iperplasia delle cellule epiteliali da una trasformazione in dette cellule dei globuli bianchi del tessuto connettivo. Nonostante la rapidità con la quale la divisione cellulare deve tener dietro a quella del nucleo e con la quale si deve compiere, in alcuni casi ho

potuto sorprenderla, dimostrarla con la massima evidenza. Così posseggo dei preparati nei quali i nuclei figli non sono ancora allo stato di riposo, son sempre foggiati a gomitolo, e fra questi due nuclei si ha già nel contorno della cellula un profondo strozzamento; in alcuni casi il solco di divisione del protoplasma comincia anche prima, cioè quando si hanno due stellule con raggi ricurvi i quali si guardano con la concavità, e perfino quando i fili colorati di una stellula si continuano ancora per dei punti più colorati o per dei veri fili con la stellula contrapposta. Finalmente, quando la divisione cellulare è quasi compiuta e le due cellule figlie sono ancora attaccate fra loro da un sottile filamento, o quando questa divisione è già del tutto avvenuta, alcune volte persiste la maggiore colorazione dei nuclei figli, la maggiore appariscenza dello stroma nucleare e una disposizione di questo che alla lontana richiama alla mente quella del gomitolo di ritorno.

I metodi di preparazione che mi hanno servito per l' osservazione dei fatti che ho di sopra esposti sono stati, la fissazione dei pezzi patologici con liquido di *Müller*, il loro indurimento e la loro conservazione in alcool ordinario, la loro colorazione con carminio alluminoso, con soluzione acquosa di ematossilina o con soluzione alcoolica di safranina, dopo che con i metodi ordinari universalmente conosciuti ed accettati ne erano stati fatti dei sottilissimi tagli microscopici, sia a mano libera, sia col microtomo a slitta di *Thoma*. Accenno a tutte queste particolarità nel metodo di preparazione, poichè mi sembra interessante e abbastanza curioso che per la dimostrazione della mitosi si sieno ottenuti dei buoni risultati con quei metodi di fissazione e di colorazione degli elementi che ordinariamente si consiglia di rigettare, vale a dire con la fissazione degli elementi per mezzo del liquido di *Müller* e con la loro colorazione mediante carminio alluminoso.

Non so se per la lenta penetrazione del liquido di *Müller* esso abbia avuto il tempo di fissare tutte le figure cariocinetiche, ne so quindi qual valore debba accordarsi a questo metodo di preparazione nel giudicare della quantità delle cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* con nuclei in movimento. Quello che so è questo, che con tale metodo di preparazione ho ottenuto nei pezzi patologici da me studiati delle figure cariocinetiche che per la bontà nella loro fissazione, per l' esattezza della loro immagine niente lasciano a desiderare, nulla hanno ad invidiare a quelle ottenute con i metodi che si sogliono raccomandare per queste ricerche. Anche la colorazione con carminio alluminoso che per questi studi da tutti venne rigettata, come ho poco sopra accennato, nelle mie mani avrebbe fatto rilevare i filamenti cromatici dei nuclei in movimento come li fanno rilevare l' ematossilina, la safranina; anzi nel caso speciale ho dovuto preferire la prima alle due ultime di queste sostanze coloranti, e non solo per una maggiore stabilità nella colorazione, ma ancora per alcuni altri fatti sui quali occorre mi fermi un momento per l' importanza che essi acquistano quando vengano giustamente interpretati. Nelle colorazioni con ematossilina con safranina le figure cariocinetiche anche a debole ingrandimento risaltano con una certa facilità per una colorazione più viva di esse in confronto di quella dei nuclei in riposo; nelle colorazioni con carminio alluminoso però, oltre una differenza fra quei nuclei nella intensità della colorazione si ha anche una differenza nel tono; i nuclei in riposo hanno un colore violetto o che si avvicina molto al violetto, mentre quello dei nuclei in movimento spicca per un bel rosso rubino. Anche senza conoscere esattamente la causa che determina questa differenza nella colorazione dei nuclei a seconda dello stato nel quale si trovano, essa ha per me una grande importanza, perchè, stando almeno alla significazione che

si suole attribuire a questo fenomeno, essa ci dimostra che nelle metamorfosi della struttura nucleare le quali caratterizzano la scissione indiretta, accanto alle modificazioni morfologiche del nucleo si hanno delle modificazioni nella sua composizione chimica. Questi i risultati che io ho ottenuti col carminio alluminoso, questi i pregi che esso ha sulle altre sostanze coloranti che si adoprano ordinariamente per questi studi. Non so se ad ottenere questi buoni risultati per quello che si riferisce alla colorazione dei filamenti cromatici abbia contribuito la pratica oramai invalsa nel mio laboratorio, dietro iniziativa e consiglio del Sig. *Gustavo Pisenti* studente medicina, di aggiungere agl' ingredienti ordinari che prendono parte alla composizione di questo liquido un poco di solfito di soda onde aumentare la sua potenza di colorazione, perchè non ho eseguite mai delle prove con carminio alluminoso fatto strettamente secondo i precetti del *Grenacher.*

Prima di passare a dire della sede e della quantità delle cellule con nuclei in movimento che si trovano nel mal perforante plantare e della loro distribuzione in rapporto ai vari stadi del male, mi preme di togliere ogni dubbio sulla natura degli elementi epiteliali nei quali si osserva la cariocinesi e di riportare le prove sulle quali si fonda questo mio giudizio diagnostico.

Trattandosi dell' epidermide il dubbio può venire fra le cellule epiteliali dello strato di *Malpighi* e i globuli bianchi che in piccola quantità nelle condizioni fisiologiche, in quantità maggiore nelle patologiche si trovano negli spazi intercigliari, specialmente dopo l' ultimo lavoro del *Flemming* pubblicato nel Vol. 22 dell'*Arch. f. mik. Anatomie*, nel quale mette fuori di dubbio una scissione indiretta dei leucociti entro gl' organi linfatici, e rende probabile, almeno fino a prova in contrario, che un tal genere di moltiplicazione avvenga pure in quei globuli bianchi che dai vasi passano in seno ai tessuti.

Per il nostro caso speciale la diagnosi differenziale fra cellule epiteliali e globuli bianchi, necessaria per determinare a quali di questi due elementi appartengano le figure cariocinetiche descritte, riesce molto facile quando si ponga mente ai seguenti fatti. Anzitutto la grossezza, la forma e l' aspetto delle cellule epiteliali è molto differente da quello delle cellule linfatiche che si possono trovare nell' epidermide; le prime sono cellule assai grosse, con molto protoplasma granuloso, aventi una figura geometrica bastantemente regolare; le seconde sono corpi schiacciati fra le cellule epiteliali, negli spazi intercigliari, e di questi corpi per la scarsezza e la trasparenza del protoplasma quasi non si distingue che il nucleo molto allungato e fortemente colorato. In secondo luogo manca in quelle parti dell' epidermide nelle quali si osserva la cariocinesi quella dilatazione degli spazi cigliari che è determinata probabilmente da quella infiltrazione sierosa di essi canali o interstizi cellulari che precede e accompagna il passaggio entro di questi di una quantità di globuli bianchi maggiore del normale; che anzi dove si ha la cariocinesi, per l' ingrossamento, la tumefazione che ha determinato nelle cellule epiteliali l' irritazione iperplastica, gli spazi intercigliari sono più stretti che nello stato fisiologico, e la migrazione dei globuli bianchi non eccede di molto la normale; ciò che invece si ha in quei punti dell' epidermide nei quali piuttosto che rinvenirsi fatti di esaltata attività cellulare, di neoformazione, si rinvengono fatti di distruzione. Ma quello specialmente che ci toglie ogni dubbio in questa diagnosi e che ci rende certi nell' attribuire alle cellule epiteliali le figure cariocinetiche descritte si è la dimostrazione delle ciglia in alcune delle cellule con nuclei in movimento; fra i molti miei preparati ne possiedo alcuni nei quali si vedono delle cellule epiteliali che offrono una divisione del nucleo in forma di masse polari e che lasciano vedere ancora molto

distintamente le loro ciglia. Si comprende poi come questa dimostrazione delle ciglia sia sempre possibile in quelle cellule che conservano alla loro periferia una zona di protoplasma granuloso, oscuro, e come sia impossibile invece in quelle cellule o in quelle fasi della cariocinesi nelle quali l' aspetto chiaro, molto trasparente di quella porzione di protoplasma che rimane framezzo e al dintorno delle varie figure nucleari ha invaso tutto l' elemento.

Onde mettere da parte ogni e qualsiasi dubbio e togliere ogni possibile confusione sopra a questo punto, alle cose dette mi permetto di aggiungere ancora, che per ben giudicare intorno alla sede degli elementi che presentano le accennate figure cariocinetiche è assolutamente indispensabile che il taglio abbia una buona direzione, poichè gl' infossamenti di *Malpighi* quando sono tagliati a sbieco, sia nel senso longitudinale, sia nel senso trasversale, allora si può avere alcune volte l' illusione che alcune cellule epiteliali con nuclei in cariomitosi si trovino staccate in mezzo al connettivo, e arrivare all' errore che tali cellule derivino da trasformazione di quelle del connettivo. Nello stesso modo quando si ha un attiva neoformazione del tessuto epiteliale a scapito delle papille, che divengono più lunghe e più strette delle normali, allora al dintorno dell' infossamento epiteliale, e apparentemente tra questo e i vasi sanguigni che decorrono nell' asse della papilla, si vede una quantità di cellule con nucleo in cariocinesi che per la trasparenza del protoplasma difficilmente si connettono all' epitelio dell' infossamento. Studiando le cose attentamente e nei tagli non molto sottili si può sempre vedere però che queste cellule con nucleo in cariocinesi si trovano in una zona di neoformazione che si avanza dal vecchio infossamento verso l' asse della papilla; come nel caso dei tagli a sbieco si può dimostrare sempre, con più o meno chiarezza, la connessione delle cellule con nucleo in cariocinesi con lo strato epiteliale del *Malpighi*.

Vediamo adesso in quali parti dell' epidermide si trovano queste figure cariocinetiche. Esse hanno sede esclusivamente nello strato di *Malpighi*; non interessano esclusivamente la serie delle cellule cilindriche che limitano l' epidermide dalla parte del derma, ma risiedono sempre nelle parti più profonde di quello strato, e tanto nell' epidermide che corrisponde all' apice delle papille, quanto in quella che costituisce l' infossamento di *Malpighi*; benchè nella prima di queste parti sieno meno frequenti che nella seconda e in questa si trovino in maggior numero in vicinanza del derma che verso l' asse dell' infossamento. Se poi in un taglio piuttosto largo della pelle si confrontano fra di loro diversi degl' infossamenti di *Malpighi*, si osserva che le figure cariocinetiche sono assai più numerose in quei punti nei quali i detti infossamenti sono più larghi e più lunghi, e per converso le papille che comprendono più lunghe e più sottili; con l' oc. 4 e l' ob. v di *Hartnack* nei punti nei quali è più attiva la neoformazione epiteliale si possono trovare fino a 5, 6 figure cariocinetiche per ogni campo del microscopio. Esaminando finalmente con più potenti ingrandimenti i rapporti di posizione delle figure cariocinetiche di fronte ad una parte determinata, al derma per esempio, non si trova a questo riguardo nessuna regola fissa, per cui si vedono delle masse polari che sono perpendicolari all' asse della papilla, come se ne trovano di quelle che seguono la stessa direzione di questo asse o lo tagliano con angolo più o meno acuto.

Volendo per ultimo farsi un idea della distribuzione di queste cellule in proliferazione di fronte alla lesione della pelle, bisogna studiare separatamente la questione nei diversi stadi dell' ulcera. Nel primo periodo poche sono le figure cariocinetiche che si trovano in quella parte dello strato di *Malpighi* che rimane subito al disotto del callo e nella quale le papille sono più grosse del normale, molto

vascolarizzate e costituite da un connettivo nel quale le cellule per numero, grossezza e colorazione del protoplasma spiccano assai meglio che nel derma ordinario, gl' infossamenti di *Malpighi* per converso sono assai sottili, ramosi, e di forma irregolare. Al dintorno di questa parte si trova una piccola zona nella quale lo strato di *Malpighi* si addentra nel derma e vi si ramifica a spese del tessuto connettivo come nel principio dei tumori di natura epiteliale; e all' infuori di questa finalmente una zona, dalla quale si passa per gradi nell' epidermide normale, con infossamenti epiteliali molto grossi e assai lunghi e con papille lunghe e strette molto, quasi filiformi. È in quest' ultima parte, nella quale si hanno tutti i segni di uno stato irritativo, iperplastico dell' epidermide, che si trova il maggior numero di cellule col nucleo in cariocinesi.

All' infuori delle callosità parziali, limitate che precedono la formazione dell' ulcera perforante del piede, in alcuni dei casi da me studiati ho avuto occasione di esaminare quelle callosità che interessano quasi tutta la pianta del piede e che sono così frequenti nelle persone le quali per ragioni di mestiere devono stare in piedi la massima parte della giornata e che accompagnano quasi costantemente le alterazioni circoscritte che sono proprie del mal perforante plantare. In questi casi nei quali lo strato corneo misurato nei pezzi trattati con bicromato dì potassa e alcool arrivava fino alla grossezza di 9 millimetri, si trovava che lo strato del *Malpighi* non era molto più alto del normale, e solo che si addentrava nel derma in forma assai irregolare e con gettate che si anastomizzavano ripetutamente fra di loro e in modo da sostituire quasi alla nota struttura papillare di questa parte una struttura reticolare a maglie molto irregolari. Con esame a più forte ingrandimento, oltre la particolarità che le cellule cilindriche dello strato di *Malpighi* erano assai più lunghe e più

strette delle normali, come compresse le une contro le altre, si notava qua e là, benchè non molto di frequente, qualche cellula epiteliale con nucleo in movimento, senza che si potesse rilevare nessuna regola a riguardo della loro distribuzione. Questi risultati invitano certamente a rivedere se in corrispondenza del callo comune o tiloma si trovino nella parte più o meno direttamente interessata dall' ingrossamento e dall' induramento dell' epidermide delle cellule epiteliali con nucleo in cariocinesi, e se quei reperti negativi che io conosco dipendano soltanto dall' aver cercata questa mitosi nei pezzi raccolti molte ore dopo la morte. E noto infatti per i lavori pubblicati dal *Flemming* nel Vol. 77 degli Archivi di *Virchow* che nei tessuti morti si compiono le divisioni incominciate, mentre per difetto di sangue e sotto l' influenza del raffreddamento nessuna nuova divisione si produce; quindi la necessità di fissare i tessuti più freschi che si può, quando si vuol constatare in qualche parte o in qualche processo morboso l' esistenza e molto più il numero di queste figure cariocinetiche.

Nel periodo della ulcerazione la cariocinesi si rinviene in maggior quantità nei dintorni della soluzione di continuo e decresce gradatamente a misura che ci si allontana da questa. Tale fatto che macroscopicamente trova riscontro nell' induramento o callosità del bordo dell' ulcera, microscopicamente è accompagnato da tutti i fenomeni irritativi e neoplastici dell' epidermide. Esaminando infatti una sezione completa del mal perforante plantare arrivato al secondo periodo si vede nel tessuto epiteliale in immediata vicinanza dell' ulcera una zona di distruzione, ma subito al dilà la zona di reazione sopraccennata. La prima è caratterizzata da una minore colorazione o da una colorazione diffusa delle cellule epiteliali, dall' edema perinucleare, da dilatazione degli spazi intercigliari per semplice edema o per attiva migrazione di globuli bianchi, e da un ingros-

samento delle papille a scapito del tessuto epiteliale; la seconda si riconosce facilmente anche a debole ingrandimento per la sua netta e molto viva colorazione, per l' ingrossamento e l' allungamento degl' infossamenti epiteliali con rispettivo allungamento e assottigliamento delle papille, e finalmente per la divisione di questi infossamenti con trasformazione delle papille semplici in papille composte. È in questa zona di reazione che la cariocinesi è molto abbondante, e in generale tanto più quanto più ci si avvicina alla soluzione di continuo; essa però non è uniformemente disseminata in tutti gl' infossamenti, e in uno stesso infossamento non presenta neppure nessuna regolarità; è maggiore dove gl' infossamenti sono più grossi e le papille più lunghe, e in uno stesso infossamento non è eguale in tutti i punti, ma presentasi disseminata più qua e più là e come a gruppi. Perciò dove si trova qualcuna di queste cellule con mitosi si può esser certi che diverse altre se ne trovano nelle vicinanze, mentre in altri infossamenti di *Malpighi* e spesso per lunghi tratti della sezione non se ne trova più nessuna.

Quando l' ulcera perforante entra in via di riparazione allora si comincia ad osservare la cariocinesi alla periferia di quelle porzioni di tessuto epiteliale sopra accennate che presentano i segni evidenti di distruzione, e alcune volte persino in due o tre ranghi di cellule di un infossamento che soli sono stati risparmiati da questa distruzione. Quando questa reazione epiteliale è maggiormente avviata, allora manca la descritta zona di distruzione e degli zaffi di cellule epiteliali ricche di figure cariocinetiche si avanzano dai bordi della soluzione di continuo verso il suo mezzo, progredendo però in modo molto irregolare e senza ripetere la struttura normale delle papille.

Se adesso vogliamo sintetizzare quei fatti che per rispetto alla esistenza e alla distribuzione nel tessuto epite-

liale delle figure cariocinetiche io ho potuto osservare nei vari periodi del mal perforante plantare, e dare loro quella interpretazione patologica che essi devono avere, possiamo dire: che abbiamo veduta la cariocinesi come fatto reattivo ad uno stimolo anormale e fino ad un certo punto proporzionale alla forza dello stimolo stesso; che abbiamo trovata la cariocinesi nella neoformazione infiammatoria dell' epidermide, sia che questa, unita ad altre cause, abbia avuto per effetto l' ingrossamento e l' induramento dello strato corneo, la formazione del callo cioè, sia che abbia portato ad un allungamento, ad un allargamento e ad una biforcazione degl' infossamenti di *Malpighi* a scapito del connettivo del derma; e finalmente che abbiamo osservata questa mitosi nella rigenerazione di esso tessuto epiteliale.

I risultati favorevoli ottenuti finora nei quattro casi di mal perforante plantare da me esaminati m' invitano certamente a perseverare in questa ricerca, o a consigliare a coloro i quali possano avere maggiori mezzi di me per raccogliere l' opportuno materiale da studio di continuarla per arrivare a quelle conclusioni generali che attendono da tanto tempo e la fisiologia e la patologia e alle quali nessuno può avere certamente la pretensione di essere arrivato con osservazioni troppo speciali. Ad ogni modo qualunque sieno i risultati che si possano ottenere con le ulteriori ricerche, per quello che ho avuto occasione di registrare in questi quattro casi di mal perforante plantare sta il fatto, che in *casi determinati* i fenomeni irritativi e neoformativi che si rilevano nell' epidermide, quali l' allungamento degl' infossamenti di *Malpighi*, l' ingrossamento dello strato corneo sono accompagnati dalla presenza nelle cellule più profonde dell' epidermide, più giovani cioè, da quelle modificazioni morfologiche e chimiche dei nuclei, che si ritengono oggi come la prova più certa della proli-

ferazione cellulare; come sta il fatto che questa proliferazione delle cellule epiteliali può avvenire, tanto nell' infiammazione reattiva, quanto nella neoformazione infiammatoria e nella rigenerazione del tessuto epiteliale.

Perciò, sotto il punto di vista della patologia generale, per quello che riguarda i fenomeni irritativi i quali avvengono nell' epidermide in corrispondenza del callo che precede l' ulcera perforante, nelle vicinanze dell' ulcera già formata, o anche nei calli estesi della pianta del piede, mi credo autorizzato a concludere che, in queste circostanze almeno, il tessuto epiteliale risponde agli stimoli flogistici come il tessuto connettivo; vale a dire che, salvo quelle modificazioni macroscopiche e microscopiche che derivano dalla differenza di costituzione dei due tessuti, è possibile avere nell' epitelio pavimentoso stratificato dietro lenti ed adeguati stimoli irritativi, quei sottili cambiamenti di struttura che sono stati così luminosamente dimostrati per il tessuto connettivo e per questo ammessi oramai da tutti i patologi, la migrazione cioè e la proliferazione. Nel tessuto epiteliale poi, almeno per quanto finora ho potuto vedere, predominerebbero nelle forme irritative lente, iperplastiche i fenomeni di moltiplicazione cellulare su quelli della migrazione, mentre nelle forme distruttive, siano o no infiammatorie, predominerebbe la migrazione alla proliferazione.